

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT/EP+ 98/05741

4

REC'D	01 FEB 1999
WIPO	PCT

Bescheinigung

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von radioaktiv markierten kolloida-
len Lösungen zur Restenoseprophylaxe"

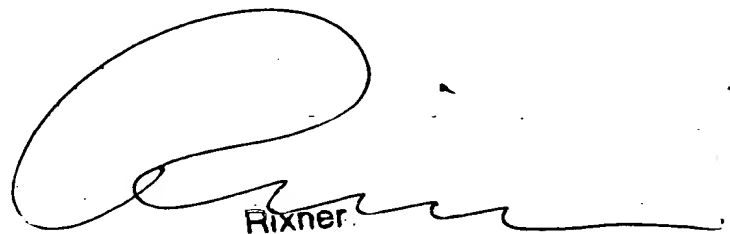
am 18. September 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wieder-
gabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol
A 61 K 51/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 28. September 1998
Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag

Aktenzeichen: 197 41 695.0



Rixner

Verwendung von radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zur Restenoseprophylaxe

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung der in den Patentansprüchen gekennzeichneten kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

10

Es ist bekannt, daß ionisierende Strahlung die Proliferation von Zellen inhibiert. Eine Vielzahl von neoplastischen und nicht neoplastischen Erkrankungen wurde auf diese Weise bereits behandelt (Fletcher, Textbook of Radiotherapy, Philadelphia, P.A: Lea and Febiger, 1980, Hall, Radiobiology for the Radiologist, Philadelphia, P.A: Lippincott, 1988).

15

Es wurde auch schon versucht, atherosklerotische Erkrankungen mit Hilfe dieser Verfahren zu behandeln. Die Atherosklerose ist eine entzündliche, fibroproliferative Erkrankung, die für 50% aller Todesfälle in den USA, Europa und Japan verantwortlich ist (Ross 1993, Nature 362: 801-809). Mit ihrer peripheren Ausprägung bedroht sie den Erhalt der Extremitäten, mit ihrer koronaren Manifestation besteht das Risiko des tödlichen Herzinfarkts und mit supraaortalem Befall droht der Schlaganfall.

20

Eine Behandlung der Atherosklerose erfolgt derzeit auf unterschiedlichen Wegen. So hat sich neben den konservativen Maßnahmen (z. B. die Senkung des Cholesterinspiegels im Blut) und der Bypass-Operation, auch die mechanische Dilatation (Angioplastie) sowie die intravasale Entfernung atheromatösen Gewebes (Atherektomie) verengter Segmente in peripheren Arterien und den Koronarien als Alternative im klinischen Alltag etabliert.

25

Wie nachfolgend ausgeführt, sind die genannten Methoden jedoch mit einer Vielzahl von Nachteilen behaftet.

30

So wird der Wert mechanisch rekanalisierender Verfahren akut durch Gefäßverschlüsse in Folge von Gefäßeinrissen und -dissektionen sowie akuten Thrombosen beeinträchtigt (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706). Der langfristige Erfolg wird durch das Wiederauftreten von Einengungen (Restenosen) gefährdet. So ergab die CAVEAT-Studie, daß von 1012 Patienten die Restenoserate sechs Monate nach Intervention bei der koronaren Atherektomie 50% und bei der koronaren Angioplastie sogar 57% betrug (Topol et al. 1993, N. Engl. J. Med. 329: 221-227). Weiterhin traten in dieser Studie in

35

7% der Atherektomie- und in 3% der Angioplastie-Patienten abrupte Gefäßverschlüsse auf. Nicolini und Pepine (1992, Endovascular Surgery 72: 919-940) berichten von einer Restenoserate zwischen 35 und 40% und einer akuten Verschlußrate von 4% nach angioplastischen Eingriffen.

5

Um diesen Komplikationen zu begegnen, wurden verschiedene Techniken entwickelt. Hierzu gehört die Implantation metallischer Endoprothesen (Stents), (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706; Strecker et al., 1990, Radiology 175: 97-102). Die Stentimplantation in großkalibrigen Arterien, z.B. bei Okklusionen in der Beckenachse
10 hat bereits den Rang einer primär anzuwendenden Therapiemodalität erhalten. Der Einsatz von Stents in den Femoralarterien hat dagegen mit einer primären Offenheitsrate von 49% und einer Reokklusionshäufigkeit von 43% enttäuschende Ergebnisse gezeigt (Sapoval et al., 1992, Radiology 184:833-839). Ähnlich unbefriedigende Resultate wurden mit bisher verfügbaren Stents in den Koronararterien erzielt (Kavas et al. 1992, J.
15 Am. Coll. Cardiol 20: 467-474).

Alle bisherigen pharmakologischen und mechanischen Interventionen haben bis heute die Restenose nicht verhindern können (Muller et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19:418-432, Popma et al. 1991, Circulation 84:14226-1436).

20

Als Ursache für die nach mechanischen Eingriffen häufig auftretenden Restenosen wird angenommen, daß die Eingriffe eine Proliferation und Migration glatter Muskelzellen in der Gefäßwand induzieren. Diese führen zu einer neointimalen Hyperplasie und den beobachteten Restenosen in den behandelten Gefäßabschnitten (Cascells 1992,
25 Circulation 86, 723-729, Hanke et al. 1990, Circ. Res. 67, 651-659, Ross 1986, Nature 362, 801-809, Ross 1993, Nature 362, 801-809).

Ein alternatives Verfahren zur Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen verwendet ionisierende Strahlung. Die Verwendung von außen kommender ionisierender
30 Strahlung auf die Restenose ist jedoch mit dem Nachteil behaftet, daß bei der Applikation die Strahlendosis nicht auf die gewünschte Stelle begrenzt ist, sondern darüber hinaus umgebendes (gesundes) Gewebe unerwünschterweise ebenfalls der Strahlung ausgesetzt wird. So verliefen verschiedene Studien bislang wenig erfolgversprechend (Gellmann et al. 1991, Circulation 84 Suppl. II: 46A-59A, Schwartz et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol.
35 19:1106-1113).

Diese Nachteile, die bei der Verwendung von externen Strahlungsquellen auftreten, können überwunden werden, wenn Gammastrahlung z.B. über einen Katheter an die

Gefäßbereiche mit Restenose direkt verbracht werden. Durch diese Form der Applikation mit Iridium-192 wird eine hohe Strahlendosis von 20 Gy an die Restenoseherde verbracht. Einige Arbeiten berichten von der fast vollständigen Verhinderung der Restenose nach dieser Intervention (Wiedermann et al. 1994, Am. J. Physiol. 267:H125-
5 H132, Böttcher et al. 1994, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 29:183-186, Wiedermann et al. 1994, J. Am. Coll. Cardiol. 23: 1491-1498, Liermann et al. 1994, Cardiovasc. Intervent. Radiol. 17: 12-16). Nachteil dieser Methode ist jedoch, daß die hierbei applizierte Strahlendosis von 20 Gy sehr hoch ist. Da die Läsionen irregulär an der Gefäßwand verteilt sind, ist eine gleichmäßige Applikation einer definierten Dosis mit
10 Hilfe dieser Technik nicht möglich. Außerdem ist eine Behandlung großkalibriger Gefäße nicht möglich, da bedingt durch den Dosisabfall von der Iridiumquelle die applizierbare Dosis nicht ausreicht.

Eine weitere Möglichkeit, die Restenose zu inhibieren, ist die Implantation von P-32-dotierten Stents (Fischell et al. Stents III, Entwicklung, Indikationen und Zukunft, Konstanz: Kollath und Liermann, 1995). In dieser Arbeit reichte eine Aktivität von 0,2
15 kBq P-32 pro Zentimeter Stentlänge aus (entspricht einer Strahlendosis von 0,25 Gy), um eine maximale Inhibierung der glatten Gefäßmuskelzellen in-vitro zu erreichen. Damit konnte gezeigt werden, daß nicht nur γ - sondern auch β -Emitter die Proliferation glatter
20 Muskelzellen verhindern. Vorteil dieser Methode ist, daß die applizierte Strahlendosis deutlich niedriger als bei allen bisher erwähnten Interventionen ist. Bei dieser geringen Dosis werden die das Gefäßbett auskleidenden Endothelzellen nicht geschädigt (Fischell et al. Stents III, Entwicklung, Indikationen und Zukunft, Konstanz: Kollath und
Liermann, 1995). Diese Form der Intervention ist jedoch nur einmal, nämlich bei der
25 Positionierung des Stents möglich. Weiterhin ist sie nur auf solche Interventionen beschränkt, bei denen Stents eingesetzt werden. Die bei den weitaus häufiger angewandten Interventionen wie Atherektomien und Angioplastien auftretenden Restenosen können mit dieser Methode nicht behandelt werden. Durch die geringe Reichweite der β -Strahlung gelingt es nicht, der gesamten Läsion eine gleichmäßige
30 Energiedosis zu verabreichen.

Neben der Strahlentherapie werden auch eine Reihe anderer therapeutischer Strategien zur Inhibierung neointimaler Hyperplasien (Restenosen) eingesetzt. Diese umfassen
klassische Medikamente zur Restenosesuppression wie Antithrombotika,
35 Thrombozytenaggregationshemmer, Calcium-Antagonisten, anti-Entzündungs- und anti-proliferative Substanzen, aber auch gentherapeutische Ansätze. Hierbei ist die Hemmung von Wachstumsstimulatoren z.B. durch Antisense-Oligonukleotide bzw. die Verstärkung inhibitierender Faktoren durch Expressions-Vektor-Plasmide und die virusvermittelte

Genintegration möglich. Auch Aptamer-Oligonukleotide können zur Inhibierung verschiedenster Rezeptoren-vermittelter Prozesse, die bei der Restenose eine entscheidende Rolle spielen, eingesetzt werden.

- 5 Mit großer Energie und Sorgfalt wurden über Jahre Substanzen untersucht, die unter streng kontrollierten Bedingungen als Langzeittherapie verabreicht wurden, weil man theoretisch eine Herabsetzung der Restenoserate erhoffte (Herrmann et al., 1993, Drugs 46: 18-52).
- 10 Mehr als 50 kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Substanzgruppen wurden durchgeführt, ohne daß sich der eindeutige Nachweis ergab, daß die geprüften Substanzen die Restenoserate gravierend herabsetzen könnten. Dieses gilt auch für die lokale Applikation, bei der die Substanzen über spezielle Ballonkatheter an den jeweils gewünschten Wirkort gebracht werden. Es hat sich jedoch
- 15 gezeigt, daß die bisher verwendeten Substanzen zu schnell aus der Gefäßwand ausgewaschen werden, um therapeutisch wirksam werden zu können. Zudem werden durch diese druckvermittelten Flüssigkeitsinjektionen zusätzliche Gefäßwandveränderungen induziert, die sogar Restenose-fördernd wirken.
- 20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, geeignete Wirkstoffe oder Lösungen zu finden, die zur radiotherapeutischen Behandlung von Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von proliferativen Erkrankungen wie z.B. der Atherosklerose, verwendet und lokal appliziert werden können und dabei die Nachteile der Verbindungen des Standes der Technik überwinden.
- 25 Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.
- Es wurde gefunden, daß radioaktiv markierte kolloidale Lösungen nach lokaler Applikation zur Therapie proliferativer Erkrankungen hervorragend geeignet sind.
- 30 Im Vergleich zu einer Vielzahl von untersuchten Wirkstoffen und Lösungen aus unterschiedlichsten Klassen führte die lokale Applikation der radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zu einer überraschend hohen radioaktiven Dosis an der gewünschten, pathologisch veränderten Stelle. Die kolloidalen Lösungen haben an der Applikationsstelle eine lange Verweildauer, was zu einer hohen effektiven Dosis vor Ort
- 35 führt, und verteilen sich vornehmlich und gleichmäßig in der pathologischen Region. Die nicht gebundenen kolloidalen Teilchen werden rasch eliminiert. Auf diese Weise erreicht man eine hohe wirksame Strahlendosis bei geringer systemischer Belastung.

Dadurch, daß bestimmte kolloidale Lösungen, die im folgenden näher beschrieben sind, in die Wand der atherosklerotisch veränderten Gefäße gelangen, werden nicht nur die dem Lumen zugewandten Zellen der Intima, sondern auch solche der Media und Adventitia an der Proliferation gehindert. Der Anteil der applizierten Dosis, der die Zellmembran passiert, führt zu einer hohen Strahlendosis, die näher am Zellkern wirksam ist.

Geeignete kolloidale Lösungen sind die in den Beispielen beschriebenen Zinn-Kolloide, besonders geeignet sind die Zinnkolloide, die mit Hilfe eines Kits der Firma Amersham hergestellt werden können ("Amerscan Zinnkolloid (^{99m}Tc) - Markierungskit für die Leberszintigraphie"). Andere geeignete Kolloide sind z.B. radioaktives Goldsol (^{198}Au -Kolloid) und radioaktiv markiertes Schwefelkolloid sowie andere physiologisch verträgliche, radioaktive kolloidale Lösungen. Geeignete Radionuklide zur radioaktiven Markierung sind dem Fachmann bekannt. Beispielhaft genannt seien die Radionuklide der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y.

Bevorzugt sind die Nuklide ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{160}Tb , ^{162}Tb , ^{198}Au und ^{107}Ag .

Die Herstellung der kolloidalen Lösungen erfolgt in der Regel über eine Redoxreaktion oder die Änderung des pH-Wertes in einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung in Gegenwart eines radioaktiven Salzes. Das Kolloid kann in Gegenwart eines Stabilisators gebildet werden oder auch nachträglich mit einem Tensid oder einer anderen stabilisierenden amphiphilen Substanz versetzt werden. Weitere Herstellungsmethoden für geeignete kolloidale Lösungen sind elektrochemische Methoden, wie sie z.B. von M. T. Reetz et al. in Angew. Chem. 1995, Vol. 107, S. 2461 ff. beschrieben sind. Die Herstellung der Zinnkolloide ist in den nachfolgenden Beispielen sowie in der Gebrauchsinformation des Markierungskits der Firma Amersham beschrieben. Die Herstellung eines Goldkolloids für diagnostische Zwecke ist in der Patentschrift DE 24 20 531 C3 beschrieben.

Die Größe der gebildeten Partikel liegt im Bereich zwischen 5 und 1000 nm, im Fall des Zinnkolloids zwischen 300 und 600 nm.

Wie in den nachfolgenden Beispielen gezeigt wird, eignen sich diese radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen in hervorragender Weise, um über einen Applikationskatheter gezielt an die Wand eines Blutgefäßes verbracht zu werden. Dort

hält die Konzentration des Radionuklids lange genug an, um die Proliferation der Zellen und somit eine Restenose zu inhibieren.

5 Als Katheter, die für die lokale Applikation der erfindungsgemäßen Substanzen geeignet sind, können die in Fig. 3 skizzierten Katheter eingesetzt werden. Besonders geeignet sind Mehrkammer-Ballonkatheter (wie z.B. DispatchTM, SciMed) und mikroperforierte Ballonkatheter.

10 Aufgrund der Empfindlichkeit proliferierender Zellen gegenüber ionisierender Strahlung ist die erfindungsgemäße Verwendung der radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen nicht nur die Verwendung für die Herstellung von Mitteln zur lokalen Applikation bei der Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen, sondern auch die Verwendung für die Herstellung von Mitteln zur Therapie anderer proliferativer Erkrankungen.

Beispiel 1

Herstellung eines Technetium-99m-Zinn-Kolloids

- 5 555 MBq Natriumpertechetat-99m in 2 ml 0.9%iger Natriumchloridlösung werden bei Raumtemperatur mit 20 µl Zinn-II-chloridlösung (5 mg Zinn-II-chlorid-dihydrat/1 ml 0.01M HCl) versetzt. Nach 10 min verdünnt man mit 1 ml PBS-Puffer. Die erhaltene Lösung ist leicht opaleszierend.

10 Beispiel 2

Herstellung eines Rhenium-186-Zinn-Kolloids

- 37 MBq Natriumperrhenat-186 in 2 ml 0.9%iger Natriumchloridlösung werden bei
15 Raumtemperatur mit 40 µl Zinn-II-chloridlösung (5 mg Zinn-II-chlorid-dihydrat/1 ml 0.01M HCl) versetzt. Nach 10 min verdünnt man mit 1 ml PBS-Puffer. Die erhaltene Lösung ist leicht opaleszierend.

20 Beispiel 3

Lokale Applikation eines Zinn-Kolloids

- Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1852,
25 männlich, 3,5 kg Körpergewicht).

- In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten mit einem
30 mikroperforierten Match Katheter (Ballonkatheter mit 5 mm Durchmesser; Hersteller: Fa. Schneider, Düsseldorf) Zinnkolloid, welches nach dem Kit der Fa. Amersham ("Amerscan Zinnkolloid (^{99m}Tc) - Markierungskit für die Leberszintigraphie") hergestellt wurde, appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.4 mCi (= 14.8 MBq) wurde in einem Volumen von 0,1 ml appliziert.

- 35 Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscint SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper darzustellen. In Fig. 1 ist im oberen Teil die Situation vor Applikation dargestellt. Man sieht deutlich den Katheter, der das Zinnkolloid enthält. Der Pfeil zeigt den Ballon des Katheters, der

sich an der gewünschten Applikationsstelle befindet. Im unteren Teil der Aufnahme ist der gleiche Situs 1,5 Stunden nach Applikation und Entfernen des Katheters dargestellt. Deutlich ist die an der Applikationsstelle verbliebene Menge Zinnkolloid zu erkennen.

5

Beispiel 4

Lokale Applikation eines Zinn-Kolloids

- 10 Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1839, männlich, 3,7 kg Körpergewicht)

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation).

- 15 Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten mit einem mikroperforierten Match Katheter (Ballonkatheter mit 5 mm Durchmesser; Hersteller: Fa. Schneider, Düsseldorf) Zinnkolloid, welches nach dem Kit der Fa. Amersham ("Amerscan Zinnkolloid ^{99m}Tc - Markierungskit für die Leberszintigraphie") hergestellt wurde, appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.47 mCi (= 17.39 MBq) wurde in einem Volumen
20 von 0,1 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscent SP4 HR) um die Verteilung der Radioaktivität im Körper darzustellen.

In Fig. 2 ist im oberen Teil die Situation vor Applikation dargestellt. Man sieht deutlich den Katheter, der das Zinnkolloid enthält. Der Pfeil zeigt den Ballon des Katheters, der

- 25 sich an der gewünschten Applikationsstelle befindet. Im unteren Teil der Aufnahme ist der gleiche Situs 1,5 Stunden nach Applikation und Entfernen des Katheters dargestellt. Deutlich ist die an der Applikationsstelle verbliebene Menge Zinnkolloid zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verwendung von radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln für die Therapie proliferativer Erkrankungen.
5
2. Verwendung von radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln für die Therapie von Gefäßerkrankungen.
3. Verwendung von radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln für die lokale Applikation bei der Therapie proliferativer Erkrankungen.
10
4. Verwendung von radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln für die lokale Applikation bei der Therapie von Gefäßerkrankungen.
- 15 5. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß die kolloidale Lösung mit einem Radionuklid der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y markiert ist.
20
6. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß die kolloidale Lösung mit einem Radionuklid ausgewählt aus der Gruppe ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{160}Tb , ^{162}Tb , ^{198}Au und ^{107}Ag markiert ist.
25
7. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß das Kolloid durch eine Redoxreaktion in Gegenwart eines radioaktiven Salzes hergestellt wird.
30
8. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß das Kolloid durch Änderung des pH-Wertes in einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung in Gegenwart eines radioaktiven Salzes hergestellt wird.
35
9. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß die Teilchengröße der kolloidalen Partikel zwischen 5 und 1000 nm liegt.

10. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Teilchengröße der kolloidalen Partikel zwischen 300 und 600 nm liegt.

5

11. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß die kolloidale Lösung mit Hilfe von Tensiden oder anderen amphiphilen
Substanzen stabilisiert wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie proliferativer Erkrankungen lokal
5 appliziert werden.

Fig.1

STUDY 32 SF PET 4MM . B.
14/ 5/97

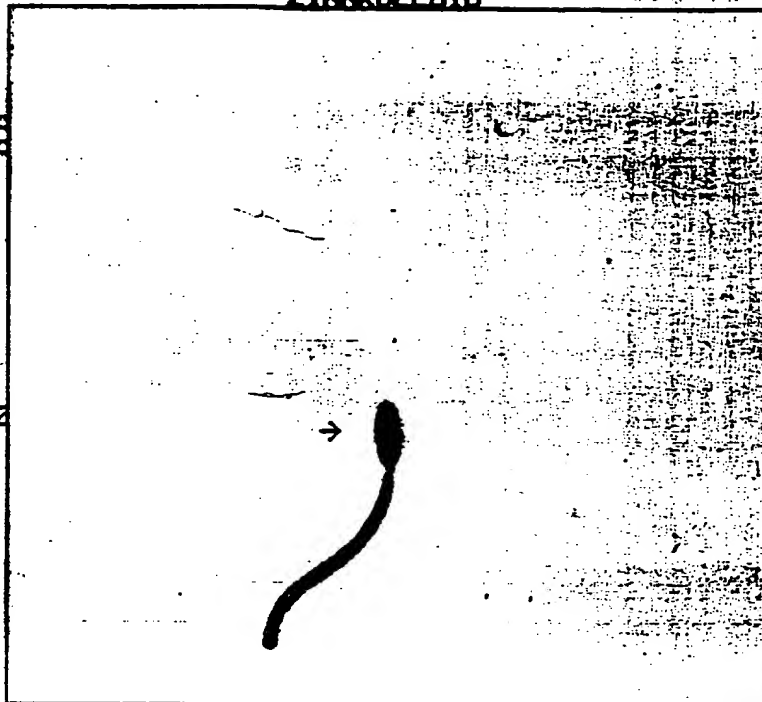
ZINKKOLLOID

U.N.1852/1

8:06 AMT
R 180 Z 1.0
TIME 180
TCHT 183. ko
RATE 1 ko

KATHETER IN
DER ABDOM.
AORTA

APPLIKATION
DER SUBSTANZ



61

0

STUDY 32 SF PET 4MM . B.
14/ 5/97

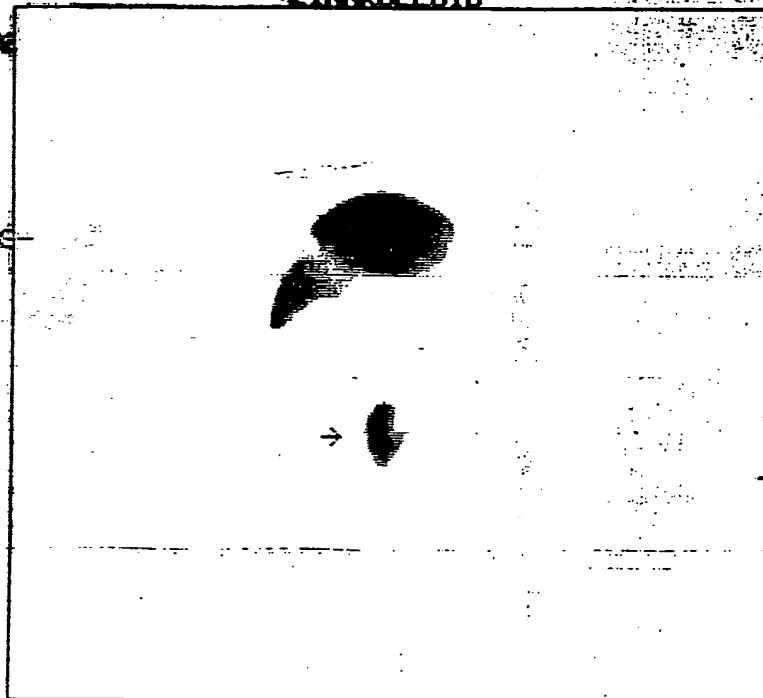
ZINKKOLLOID

U.N.1852/1

9:25 GROUPE

APPLIKATIONS-
STELLE
1.5H P.A.

DYNAMISCH
IH 1/180



215

0

Fig. 2

STUDY 64 SF PET 4MM , B.
27/ 5/97

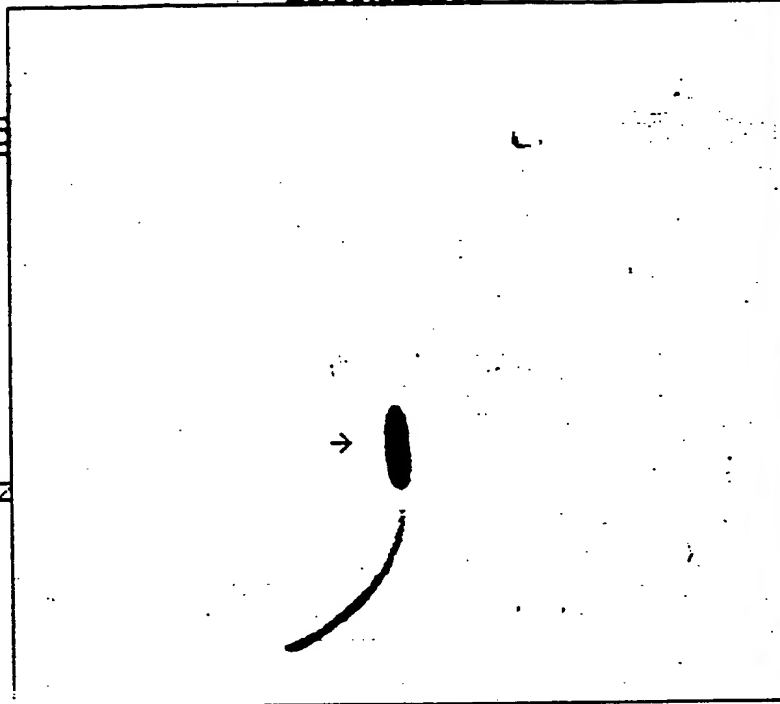
ZINKKOLLOID

W.N.1839/2

9:32 ANT
R 180 Z 1.0
TIME 180
TCHT 312. kd
RATE 1 kd

KATHETER IN
ABDOM. AORTA

APPLIKATION
DER SUBSTANZ



STUDY 64 SF PET 4MM , B.
27/ 5/97

ZINKKOLLOID

W.N.1839/2

10:50 GROUPE

APPLIKATIONS-
STELLE
1.5H P.A.

DYNAMISCH
IH 1/100

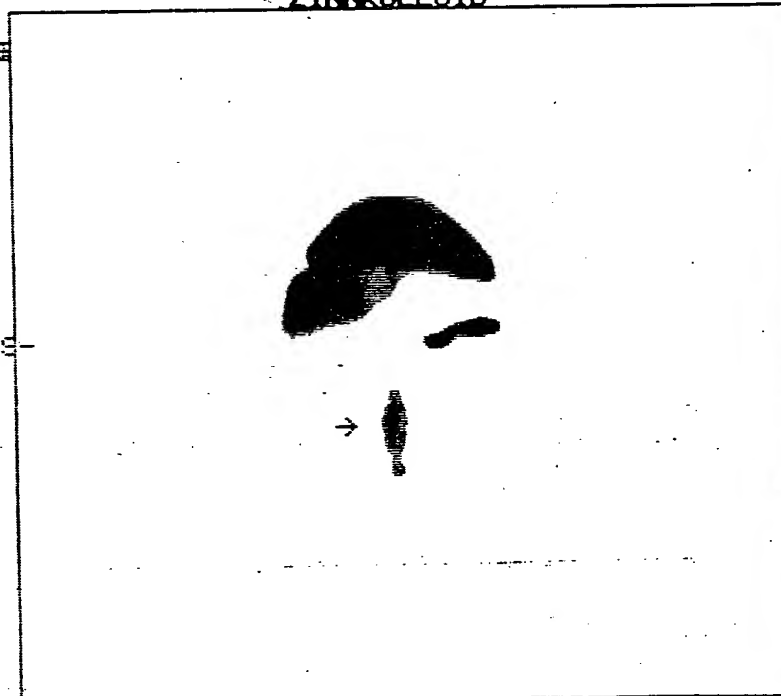
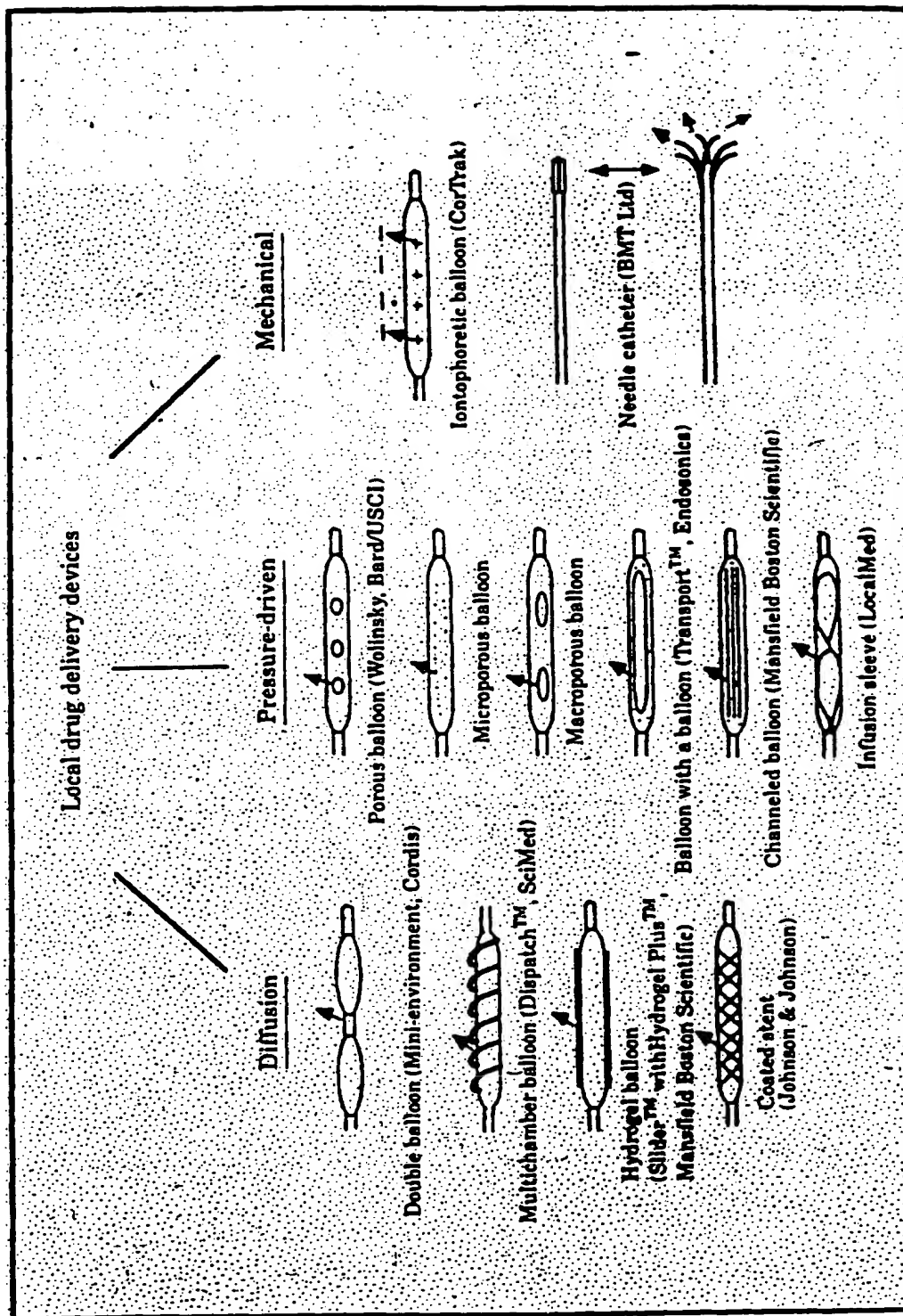


Fig. 3



THIS PAGE BLANK (USPTO)